Ueber

den

therapeutischen Werth des Papaverins.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung

der

Doctorwürde in der Medicin und Chirurgie

der hohen medicinischen Facultät zu Tübingen

unter dem Præsidium

von

Dr. R. Köhler,

o. ö. Professor der Heilmittellehre und Vorstand der Poliklinik

vorgelegt von

Rudolf Elben

aus Stuttgart.

Tübingen, 1870.

Druck von Heinrich Laupp.

Mit Freuden ergreife ich die Gelegenheit, meinen verehrten akademischen Lehrern für das freundliche Wohlwollen, das sie mir während meines Aufenthalts in Tübingen zukommen liessen, zu danken.

Insonderheit drängt es mich, Herrn Prof. Dr. R. Köhler für seine gütige Unterstützung auch bei gegenwärtiger Arbeit meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

April 1870.

Rudolf Elben.

Die verschiedenen Alkaloide des Opiums haben in den letzten Jahren wieder mehr Interesse gefunden, und es wurden theils ihre physiologischen, theils auch ihre therapeutischen Wirkungen von verschiedenen Seiten untersucht. Namentlich hoffte man Seitens der Therapie immer wieder unter diesen Alkaloiden ein Mittel zu finden von derselben unfehlbaren schmerzstillenden, beziehungsweise schlafmachenden Wirkung wie das Morphium, welches aber die üblen Folgen, als Kopfschmerzen, Verdauungsstörungen etc., wie sie beim Morphium vorkommen, nicht nach sich ziehen sollte. So ist, hauptsächlich auf Magendie's Empfehlung, in Frankreich das Kodein officinell geworden, von welchem dieser Forscher sagt, dass es in doppelter Gabe des Morphium so stark wie dieses wirke, den Schlaf ruhiger mache, und am andern Tag keinen schweren Kopf zurücklasse. Allein die allgemeine therapeutische Anwendung, die dieser Empfehlung entsprochen hätte, hat das Mittel nicht finden können. Ebensowenig konnte das Narcein den ihm von Claude Bernard zugesprochenen Rang behaupten. Die grossen Erwartungen, die man nach den Mittheilungen dieses Forschers von dem Mittel zu hegen berechtigt war, wurden bald tief herabgestimmt, und die Angaben Bernard's wurden durch die unter R. Köhler erschienene Dissertation Oetingers (das Narcein als Arzneimittel, 1866), welche durch die später

zu nennende Schrift Baxt's eine Bestätigung erhielt, wesentlich berichtigt. Uebrigens weicht Oetinger in den Angaben nicht nur über die Wirkung des Mittels, sondern auch über einige physikalische Eigenschaften desselben so sehr von Bernard ab, und stimmt hierin andererseits mit Baxt (der, nach seinem Stillschweigen zu schliessen, Oetingers Arbeit nicht zu kennen scheint, während er übrigens bei der Frankfurter Naturforscherversammlung, als Baxt die Bernard'schen Angaben pure wiederholte, von Köhler unter Beziehung auf dessen und Oetingers Ergebnisse bekämpft worden war), so auffallend überein, dass man wohl glauben muss, Bernard habe nicht mit dem richtigen Präparat seine Versuche angestellt. Auf Baxt's Vermuthung, Bernard habe mit Papaverin und nicht mit Narcein experimentirt, werde ich später zurückkommen.

In letzter Zeit nun wurde in ähnlicher Weise dem Papaverin eine schlafmachende, narkotisirende Wirkung zugeschrieben, theils indem man den Resultaten von Thierversuchen auch eine Gültigkeit für den Menschen vindicirte, theils aber auch, indem wirklich therapeutische Beobachtungen über das Alkaloid mitgetheilt wurden. Unter letzteren ist besonders ein Aufsatz von Leidesdorf in der Wiener Medicin. Zeitung, eine Arbeit von Dr. Stark in Kenneburg über Papaverinwirkung bei Geisteskranken und die Arbeit von Baxt über die physiologische Wirkung einiger Opiumalkaloide und die therapeutische Anwendung des Papaverins zu nennen. Der Verfasser der letztgenannten Arbeit spricht aus, »dass das Papaverin einen unersetzbaren therapeutischen Nutzen ähnlich dem Morphium bietet, indem es vor dem letzteren

noch den wichtigen Vorzug hat, dass der Gebrauch desselben niemals von den unangenehmen Folgen begleitet wird, die man oft nach Morphiumgebrauch zu beobachten Gelegenheit hat, wo dann der fernere Gebrauch desselben unmöglich gemacht wird.« Nach diesen Mittheilungen entschloss ich mich, die Zahl der therapeutischen Beobachtungen zu vermehren und über die schmerzstillende und schlafmachende Wirkung des Mittels, überhaupt über seine Wirksamkeit in allen Fällen, wo Morphium mit Erfolg angewendet wird, Versuche anzustellen. Gelegenheit hiezu hatte ich als Assistent des Katharinenhospitals in Stuttgart, dessen Vorstände mich mit grösster Zuvorkommenheit unterstützten. Geisteskranke standen mir keine zu Gebot und es können daher meine Versuche für die Anwendung bei Geisteskranken keine Gültigkeit haben.

Das Papaverin, von Merk entdeckt und aus den Rückständen von der Morphinbereitung ausgeschieden, hatte von diesem die Formel $C_{48}H_{21}NO_8$ erhalten; Löwig gibt ihm die Formel $NC_{40}H_{21}O_8$, Baxt $C_{20}H_{21}NO_4$. Schon diese Verschiedenheit in den Formeln weist darauf hin, dass das gegenwärtig gebrauchte Papaverin wohl nicht immer dasselbe Präparat ist*). In Schlossbergers

*) Dasselbe hat mir vor einiger Zeit J. Jobst bestätigt, der besonders hervorhob, dass alle bis dahin gekannten Papaverinsorten durch Thebain und dessen Zersetzungsprodukte verunreinigt seien; diese Zersetzungsprodukte sollen beim Zusammenbringen mit Schwefelsäure die schönen Farbenreaktionen verursachen. In jüngster Zeit wurden diese Erfahrungen in einem bei Jobst ausgearbeiteten Aufsatz von O. Hesse: »Beitrag zur Kenntniss der Opiumbasen« in den Annalen der Chemie mitgetheilt.

organischer Chemie (5. Auflage, 1860, S. 700) heisst es von ihm: »Das Papaverin krystallisirt in farblosen Spiessen, die in Wasser unlöslich, in Weingeist und Aether schwer löslich sind. Durch concentrirte Schwefelsäure färben sich seine Krystalle blau. Seine Salze sind grösstentheils schwer löslich, das salzsaure Papaverin ist durch seine Neigung zur Krystallisation ausgezeichnet; einige seiner Salze erscheinen auch als ölige Flüssigkeiten. Merkwürdiger Weise scheint es keine Wirkung auf den Organismus zu haben.« Dieselben physikalischen Eigenschaften werden dem Mittel auch anderwärts zugesprochen, und dabei wird immer seine indifferente Wirkung erwähnt, so in Husemann's Handbuch der Toxikologie, 1862, S. 605: »von den übrigen Alkaloiden des Opiums hat das von Merk entdeckte Papaverin, welches verworren zusammengehäufte, spiessige weisse Krystalle bildet, in Wasser unlöslich, in kaltem Alkohol und Aether schwer löslich ist; keine Wirkung auf den thierischen Organismus (Schroff)«, und im Supplementband desselben Werks, 1867: »Papaverin. Dunkelblauviolette, später prachtvolle und sehr beständige rothviolette Lösung in concentrirter Schwefelsäure, welche nach dem Erhitzen auf 150° und Erkalten durch Schwefelsäure orange wird.«

Flückiger (Lehrbuch der Pharmakognosie, Berlin 1867) erwähnt 2 verschiedene Papaverin; Seite 53 spricht er vom gewöhnlichen Merk'schen Präparat, und darnach fährt er fort: Ganz andere Eigenschaften zeigt das bei Fructus papaveris erwähnte Papaverin von Deschamps; über dieses heisst es S. 593: »Deschamps d'Avallon (1864) fand in getrockneten Mohnkapseln (unter andern Bestandtheilen) auch zwei krystallinische

Körper, Papaverin und Papaverosin; das erstere ist nicht identisch mit Merk's gleichnamigem Alkaloid, sondern, obgleich stickstoffhaltig, von saurer Reaktion (?).« Weitere Angaben über dieses Papaverin finden sich weder hier noch anderwärts.

Als ein indifferentes Mittel führt auch Schroff unser Alkaloid auf (Lehrbuch der Pharmokologie, 3. Aufl., 1868, S. 482), indem er sagt: »Wirksame Bestandtheile des Opiums sind besonders Morphium, Narkotin, Codein. Die übrigen haben im Verhältniss zu jenen eine geringere, erst bei grösseren Gaben hervortretende, manche derselben keine besondere Wirksamkeit«, und S. 497, nachdem er die schlafmachende Wirkung des Narceins in Zweifel gezogen hat, fährt er fort: »nicht anders verhält es sich mit dem Papaverin, dessen beruhigende etc. Wirkung gerühmt worden ist, mit der Bemerkung, dass die Wirkung erst mehrere Stunden, 6—8, nach der Einnahme desselben erfolge. Unsere physiologischen Versuche am Menschen sind ebenso negativ ausgefallen, wie beim Narcein.« Die Injektionsversuche an Fröschen, die Schroff angibt, gleichen den später anzuführenden von Albers, erst bei 3 Ctgr. berichtet er eine stärkere Einwirkung. Gübler (Commentaires Therapeutiques du Codex Medicamentarius) führt über das Papaverin nur einiges dem sogleich zu nennenden Aufsatz Bernard's Entnommene an.

O. Hesse in dem oben erwähnten Aufsatz fand von dem Papaverin die Formel $C_{21}H_{21}NO_4$; das von ihm dargestellte Papaverin löste sich farblos in Schwefelsäure und hatte keine Wirkung auf geröthetes Lakmuspapier. Das salzsaure Salz fand er bei 18° C. in 37,3-fachem Gewicht Wasser löslich.

Unter den Monographien über unsern Gegenstand ist die berühmteste und erste der bekannte Aufsatz von Claude Bernard in den Comptes rendus des séances de l'académie des sciences (1864, 2. semestre, T. LIX, Nro. 9, pag. 406). Der Verfasser untersuchte die Wirkung der Alkaloide des Opiums zunächst zu dem Zweck, um Vivisectionen am betäubten Thier anstellen zu können. Specielle Angaben über die Wirkungsweise des Papaverins bei seinen Versuchen macht Verfasser nicht, spricht nur als Resultat derselben dem Papaverin, wie dem Narkotin und Thebain, eine hypnotische Wirkung ab, dagegen soll die toxische und krampferregende Wirkung sehr bedeutend sein. Nach dem Grad ihrer toxischen Wirkung sollen die Alkaloide eine Reihenfolge bilden, in der das Thebain vôransteht; auf dieses kommt das Codein, Papaverin, Narcein, Morphin, Narkotin; nach der krampfmachenden Wirkung stellt er das Thebain voran, dann aber folgt sogleich Papaverin, Narkotin, Codein, Morphin, Narcein. Diese Angaben weichen auffallend ab von denen der späteren Beobachter, welche dem Mittel jede Convulsionen hervorrufende Eigenschaft an Thieren wie am Menschen absprechen, die hypnotische Wirkung als Hauptsache betonen, hingegen die toxische Wirkung des Mittels für sehr gering taxiren. Gerade die Ungefährlichkeit des Mittels wird mit grosser Uebereinstimmung als günstig für die medicinische Anwendung hervorgehoben, und wenn Bernard das Mittel für giftiger als Morphium hält, so kann diese Behauptung keinenfalls für die Wirkung beim Menschen gelten, und ich möchte schon jetzt erwähnen, dass ich 9 Gran Papaverin. muriat. genommen habe, ohne irgend unangenehme Erscheinungen zu verspüren, dass mir aber

der Muth fehlte, die Gegenprobe mit Morphium zu machen. Es ist demnach die Vermuthung, die auch Baxt theilt, gerechtfertigt, dass Bernard bei seinen Versuchen ein falsches Präparat benützt habe. Dass aber das von Bernard als Narcein gebrauchte Präparat Papaverin gewesen sei (wie Baxt zu vermuthen geneigt ist), scheint mir nicht wahrscheinlich; denn Bernard gibt von seinem Narcein an, dass er es rein, nicht als salzsaures Salz, in 5%tiger Lösung angewendet habe, das Papaverin ist aber in reinem Zustand in 20 Theilen Wasser unlöslich. So dürfte man also in der besonders französischerseits vielcitirten Schrift Bernard's den Angaben über das Papaverin nicht allzuviel Gewicht beilegen.

Nächstdem hat Albers in Virchows Archiv (Bd. 26. Heft 3 und 4, 1863; das Opium und Affium, seine Basen etc.) physiologische Versuche über unser Alkaloid mitgetheilt. Von seinem von Merk bezogenen Präparat gibt er die bekannten Eigenschaften an. In Beziehung auf die Wirkung berichtet er, dass einige von ihm angestellte Versuche zeigen, »dass es sehr schwer in der Flüssigkeit des Blutes zu lösen ist und daher sehr langsam zur Wirkung kommt, dass indess im Verlauf von 2—4 Stunden die Empfindlichkeit, am Kopf beginnend, sich nach und nach steigert und allmälig sich über den ganzen Körper erhöht und deutlichen Krampf bei der Berührung zuletzt veranlasst. Doch ist die erhöhte Empfindlichkeit viel mehr hervorstechend als der Krampf; dann folgt Muskelschwäche; alle Erscheinungen sind aber schwächer als beim Codein, Thebain und Porphyroxin.« Er führt dann einen Versuch an einem Frosch an, dem er Gr. 1 reines Papaverin in Substanz unter die Haut

geschoben hatte. Das hauptsächlichste Symptom war eine erhöhte Empfindlichkeit, so dass leise Berührung heftige Reflexbewegung, doch selten Krampf zur Folge hatte *). Der Tod erfolgte nach 24 Stunden.

Reissner in der allgemeinen Zeitschrift für Psychiatrie von Lähr (24. Band; über Einspritzungen von Arzneimitteln in das Unterhautbindegewebe bei Geisteskranken) berichtet von Versuchen, die er behufs der calmirenden und schlafmachenden Wirkung der Opiumalkaloide bei Geisteskranken gemacht hat. Dass er trotz des Aufsatzes von Bernard, der dem Thebain, Narkotin und Papaverin eine hypnotische Wirkung abspricht, seine Versuche auch auf diese drei Alkaloide ausgedehnt habe, rechtfertigt er durch den gewiss sehr zu beherzigenden Ausspruch, dass er nicht annehmen könne, dass man die bei einzelnen Thiergattungen gewonnenen Resultate ohne weitere Prüfung auch für andere Gattungen und den Menschen als gültig hinstellen dürfe. Reissner fand das Papaverin unwirksam: »Bis zu 120 Mgr. in Verbindung mit Salzsäure eingespritzt influirte es weder auf die Unruhe, noch auf Puls und Temperatur. Dass es indessen doch eine Wirkung auf die Centralorgane hat, geht daraus hervor, dass sich bei den grösseren Dosen fast constant eine etwa nach einer Stunde auftretende und mehrere Stunden anhaltende Myosis zeigt.« Der Verfasser zieht aus seinen

*) Andere haben einen solchen Krampf gar nie beobachtet. Die angewandte Dosis scheint mir ziemlich gross zu sein; ausserdem wäre es wohl günstiger gewesen, das Papaverin als salzsaures Salz anzuwenden, da die Löslichkeit des reinen Papaverins eine sehr geringe ist. Damit hängt es wohl zusammen, dass die später anzuführenden Versuche in manchem von denen von Albers abweichen.

Versuchen den Schluss, dass von den 6 erwähnten Alkaloiden (Morphin, Codein, Narcein, Thebain, Narkotin, Papaverin) nur die drei ersten zur Hervorrufung einer centralen Narkose zu brauchen seien.

Ebensowenig Resultate bei seinen Versuchen hatte Hoffmann (Schmidt's Jahrb. 1868, Bd. 140. S. 262). Derselbe nahm das Mittel bis zu 6 Gran innerlich und beobachtete dabei ausser leichten Erscheinungen von Uebelsein gar keine Aenderungen, weder in Puls und Temperatur, noch in Menge und Zusammensetzung des Harns, noch irgend welche Störungen des Nervensystems.

Diesen wenig ermuthigenden Beobachtungen stehen die glänzenden Resultate gegenüber, welche Leidesdorff, Stark und Baxt von dem Mittel berichten. Während die beiden ersten nur von der Wirksamkeit des Papaverins bei Geisteskranken reden, will Baxt dem Mittel in der Therapie überhaupt eine Stelle ersten Rangs einräumen.

In dem Bericht »über die beruhigende und schlafmachende Wirkung des Papaverins bei Geisteskranken« von Leidesdorf und Bresslauer*) wird besonders die ausgezeichnete relaxirende Wirkung auf die Muskeln hervorgehoben. Der Verfasser benützte das Merk'sche Präparat. »Da sich aber, sagt er, aus einer concentrirten Lösung bald Krystalle ausscheiden, so muss man die

*) Viertaljahrschrift für Psychiatrie von Leidesdorf und Meynert, Jahrg. 1, 3. u. 4. Heft, 1868. Daselbst wird ausser den beiden schon genannten Präparaten von Merk und Deschamps noch ein dritter basischer, ebenfalls Papaverin genannter Körper angeführt, von Robiquet 1832 dargestellt, der indess, nach der Gewinnungsart zu schliessen, ein ganz anderer Körper sein soll.

Lösung in kleinen 1½" langen Eprouvetten aufbewahren und dieselben vor der Anwendung bis zum Schwinden der Krystalle erwärmen; die Füllung der Spritze geschieht direkt aus diesen Eprouvetten. Die lokale Anwendung hat weder an der Einstichstelle noch in der Umgebung nachtheilige Erscheinungen zur Folge; namentlich kommt es nicht zur Entzündung wie beim Narcein oder allen andern nur mit Ueberschuss von Säuren löslichen Flüssigkeiten.« Bei den Versuchen an Fröschen wird auch hier angegeben, dass das Morphin Tetanus macht, während das Papaverin die Muskeln relaxiren soll. Sehr auffallend ist die Bemerkung des Verfassers, dass »die volle Wirkung des Mittels längere Zeit, 3—5 Stunden, zu ihrer Entfaltung bedarf und dass (natürlich) die innerliche Darreichung des Mittels bei gleicher Dosis jedenfalls später wirkt, als diess bei subcutaner Einspritzung zu geschehen pflegt.«

Was die Versuche von Leidesdorf an Menschen betrifft, so gab er das Mittel bei Cephalalgie und Schlaflosigkeit zu ½—1 Gran innerlich, jedesmal mit Erfolg; dessgleichen gab er es bei Geisteskranken (Ausbrüchen von Tobsucht), wo lauwarme Bäder, Opium, Morphium erfolglos waren. Er führt die günstige Wirkung bei einzelnen Fällen an und sagt dann: »Wir halten die Mittheilung dieser Fälle aus den zahlreich gemachten Beobachtungen für genügend, um unsere Fachgenossen zu einschlägigen Versuchen eines Mittels zu veranlassen, welches nach unsern Erfahrungen die bisher angewandten, beruhigenden und schlafmachenden Arzneikörper weit übertrifft, ohne ihre Nachtheile mit ihnen gemein zu haben.«

In einem andern spätern Artikel von Leidesdorf

(Zur Behandlung der Schlaflosigkeit bei Geisteskranken, Allg. Wiener Mediz. Zeitung, 14. Jahrg. 1869, Nr. 1) empfiehlt es Verfasser von Neuem als Hypnoticum bei Geisteskranken, sowohl bei depressiven als bei Exaltationszuständen und hebt bei den letzteren besonders die Herabsetzung des Pulses und der Muskelthätigkeit durch das Mittel hervor. Er wiederholt, dass er das Papaverin dem Morphium wegen dessen unangenehmen Nebenwirkungen vorziehe, verweist auf seinen früheren Bericht und empfiehlt das Mittel, gestützt auf eine weitere Reihe von Erfahrungen den Praktikern. Er bemerkt dabei wieder, dass die Wirkung erst nach 3—6 Stunden zu erfolgen pflege und dass man sich darnach bei der Anwendung zu richten habe.

Dr. Stark in Kenneburg führt in seinem Aufsatz über Papaverinwirkung bei Geisteskranken 11 Fälle an, theils mit positivem, theils auch mit negativem Erfolg; er stellt nach seinen Beobachtungen als Hauptergebniss die Thatsache in den Vordergrund, dass das Papaverin für viele Fälle von Geistesstörung ein sicheres und durch die Art seiner Wirkung ein höchst werthvolles Hypnoticum sei. Er rühmt die schlafmachende und beruhigende Wirkung des Mittels, die er bei innerlicher Darreichung im Durchschnitt nach 6—7 Stunden, einigemale nach 11—12 Stunden, einmal sogar bei subcutaner Anwendung erst nach 24 Stunden (!) eintreten sah. Diese späte Wirkung schreibt Verf. der schweren Löslichkeit des Papaverins im Blute (Albers) zu. Eben desshalb trete der Schlaf nie plötzlich, sondern immer in der Art des physiologischen auf. »Ueberhaupt, bemerkt Verf., bekam man in mehreren Fällen den Eindruck, als ob das Papaverin nicht so direkt Schlaf herbeiführe, wie

z. B. eine grössere Dosis Opium oder Morphium, sondern als ob dasselbe vielmehr nur im Allgemeinen die Bedingungen herstelle, unter denen überhaupt der Eintritt von Schlaf möglich wird.« Als weitere Wirkungen des Mittels nennt Verf. eine Verlangsamung des Pulses, im Durchschnitt um 20—30 Schläge und eine Myosis, zwei Symptome, wie sie nach Durchschneidung des Halssympathicus eintreten, wesshalb Stark in der Papaverinwirkung einen lähmenden Einfluss auf das ciliospinale und vasanotorische Nervensystem erblicken möchte. Der Verfasser hebt dann die Gefahrlosigkeit des Alkaloids hervor und erkennt dem Mittel im Gegensatz zu Leidesdorf einen mehr als palliativen Erfolg zu, indem es dem Kranken einen ruhigen Schlaf verschaffe, sehr häufig den Appetit, die Verdauung hebe und die Cirkulation verlangsame. Er betrachtet es desshalb als eine höchst werthvolle Bereicherung unseres Arzneischatzes.

Baxt (Die physiologische Wirkung einiger Opiumalkaloide und die therapeutische Anwendung des Papaverin; Reicherts Archiv, Jahrg. 1869) wandte das salzsaure Papaverin von Merk, von dem er die bekannten Eigenschaften angibt, in 3%tiger Lösung, in der es lange gelöst bleibt, subcutan bei seinen Versuchen an, die aber in der genannten Arbeit leider bloss physiologischer Art und an Thieren vorgenommen sind. Er räumt dem Papaverin eine vorzüglich schlafmachende, beruhigende Wirkung ein, wie denn auch bei seinen Versuchen am Frosch das Thier nach Einspritzung von 1—2 Mgr. reinen Papaverins oder dessen salzsauren Salzes in wässeriger Lösung nach einer Minute schläfrig, stumpf erschien, indem es sehr schwach auf gewöhnliche

Reize reagirte. Die Abstumpfung der Reizbarkeit nahm immer mehr und mehr zu, bis das Thier 5 Minuten nach gemachter Einspritzung so weit stumpf blieb, dass man ihm alle möglichen unnatürlichen Lagen geben konnte, es sogar von einer Lage mit einiger Vorsicht in die andere versetzen, ohne dass der Frosch den mindesten Versuch äusserte, in seine natürliche Lage zurückzukehren. Er bot das Bild einer vollständigen Katalepsie; dabei war Verlangsamung der Respiration und des Pulses vorhanden. Die Erholung des Thieres erfolgte am zweiten Tage allmählig. Krämpfe und Convulsionen wurden nie beobachtet. Jede auf eine Reizung erfolgte Reaction hatte die Form einmaliger Contractionen.

Verfasser fand weiter, dass das Papaverin bei Thebain- und Strychninvergiftungen von Fröschen als Antidot wirkt, dass die Verlangsamung des Pulses Folge direkter Einwirkung des Papaverins auf das Herz und seine nervösen Elemente ist; die Versuche an Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden ergaben nur eine narkotische, keine herzlähmende Wirkung, welche sich nur an Fröschen, nicht an Säugethieren äussern soll. Bei Katzen trat auch keine Narkose, nur bei sehr grossen Dosen Erbrechen ein.

Hierauf untersucht Baxt behufs der anästhesirenden, narkotisirenden Wirkung unseres Mittels die Veränderungen im Organismus, durch welche diese Herabsetzung der Reizbarkeit bedingt wird; er fand dabei, dass weder die Funktionen der motorischen Nerven noch die Contractionsfähigkeit der Muskeln vermindert wird, dass hingegen das Papaverin einen lähmenden Einfluss auf den reflectorischen Apparat ausübt, und dass hiebei wahrscheinlich eine Affection (Anästhesie) der periphe-

rischen Endigungen der sensibeln Nerven eine Hauptrolle spielt, dagegen eine Reizung der Setschenov'schen Reflex-Hemmungscentren auszuschliessen ist.

Die Versuche, welche den Verfasser auf diese Ergebnisse führten, sind sehr schön und sinnreich, und wahrscheinlich ist in Folge der grossen Mühe und Sorgfalt, welche sie erforderten, der Verf. über die angekündigte Besprechung der therapeutischen Anwendung unseres Mittels so kurz hinweggegangen; denn er erwähnt nur kurz, das Papaverin auf Griesingers Klinik in allen den Fällen angewandt zu haben, wo man sonst Morphium anzuwenden pflegt. Eine Mittheilung der glänzenden Erfolge der therapeutischen Anwendung verheisst Verf. in einem besonderen, nächstens mitzutheilenden Artikel zu geben, der unseres Wissens bis jetzt noch nicht erschienen ist. Das Papaverin soll einen unersetzbaren therapeutischen Nutzen, ähnlich dem Morphium bieten und dabei noch die unangenehmen Nebenerscheinungen des letzteren nicht theilen. Die Dosis gibt Baxt als dieselbe wie bei Morphium an.

Mit dieser gewiss flüchtigen Andeutung der Wirkung des Mittels bei pathologischen Zuständen lässt sich nun aber freilich das Resumé des Verf. nicht in Einklang bringen, das wir, so weit es unser Alkaloid betrifft, hier beisetzen: »Die Hauptresultate der hier mitgetheilten Versuche können wir in Folgendem resumiren:

3) Das erste Reihenglied (unter den Opiumalkaloiden), als das rein narkotisch wirkende Alkaloid, ist das Papaverin etc.

6) Das Papaverin, indem es identisch dem Morphium wirkt, hat für die medicinische Praxis den wichtigen Vorzug vor demselben in denjenigen Fällen, wo das

Morphium wegen der oft sich einstellenden unangenehmen Folgen nicht gebraucht werden kann, indem der Gebrauch des Papaverins keine dergleichen Folgen nach sich zieht.

7) Das Papaverin und das Morphium, indem sie gerade entgegengesetzt dem Strychnin und Thebain wirken, können mit gutem Erfolge als Antidota bei Vergiftungen durch die letzteren Stoffe benützt werden.

8) Das Papaverin wie das Morphium, indem sie an der Einwirkungsstelle zuerst auf die peripherischen Endigungen der sensibeln Nerven paralysirend wirken, können folglich als lokale Anästhetica bei Neuralgieen verschiedener Art ohne Centralleiden benutzt werden.

9) Die Muskeln, ebenso wie die motorischen Nerven, erleiden gar keine Veränderung in ihrer Funktion nach Einwirkung des Papaverins oder Morphiums.

10) Das Papaverin und Morphium wirken vorzüglich auf die Herabsetzung der Reflexthätigkeit, indem sie in erster Reihe die peripherischen Endigungen der sensiblen Nerven afficiren, theilweise vielleicht auch die sensiblen Fasern in ihrem Verlaufe und wahrscheinlich auch die centralen Hirnelemente etc.«

Diese Angaben über die therapeutische Wirkung des Mittels können nun natürlich aus den oben mitgetheilten, rein physiologischen Thierversuchen nicht abgeleitet werden. Denn wenn das Mittel, wie Baxt selbst fand, nicht nur bei Fröschen und Säugethieren, sondern auch unter den Säugern selbst verschiedene Wirkung thut, so hat wohl auch der Mensch das Recht, eine Uebertragung der Wirkung von Arzneikörpern beim Frosch auf seinen Organismus von sich abzuwehren. Wir wünschen daher, dass Baxt in

nächster Zeit die versprochene Mittheilung seiner klinischen Beobachtungen ausführen möge.

Ich muss nun noch zweier, erst kürzlich erschienener Mittheilungen über unsern Gegenstand erwähnen: Die erste ist die von Fronmüller in seinen klinischen Studien über die Wirkung der narkotischen Arzneimittel 1869, woraus ich die betreffende Stelle hier hersetzen will: »Aus den von mir gemachten Beobachtungen geht hervor, dass das Papaverin allerdings hypnotische Kräfte besitzt, aber in geringerem Maasse als Morphium, Codein und Narkotin. In Hinsicht auf die Dosis dürfte es ziemlich mit dem Codein übereinstimmen. Ich gab es innerlich von ½—6 Gran p. d.; erst mit 2 Granen erzielte ich einen Erfolg. Obigen 25 internen Versuchen stellte ich im letzten Jahre 25 subcutane Versuche mit einer Lösung von salzsaurem Papaverin (gr. ½—2) entgegen. Der Erfolg war ebenfalls ein unvollkommener (6 vollkommene, 11 theilweise und 6 Misserfolge). Die Narkose war mässig; der Stuhl wurde weniger zurückgehalten als von den übrigen Opiumalkaloiden. Die Pupille war häufig darnach erweitert; Puls, Respiration und Hauttemperatur wurden nicht besonders davon alterirt; die beiden ersteren zeigten ein leichtes Weichen. Für die Praxis scheint es übrigens wegen seiner unvollkommneren Wirkung und wegen theuren Preises von keiner besondern Bedeutung zu sein etc.«

Die zweite Notiz ist von Dr. Kelp (Archiv für Psychiatrie von Meyer und Westphal II, 1. S. 177). Der Verfasser wandte auf Leidesdorf's Empfehlung das Trommsdorf'sche Präparat bei den verschiedenen Formen von Geistesstörung an, gerade so, wie Leidesdorf es vorschreibt, in den meisten Fällen innerlich,

einigemale subcutan. Die innerliche Dosis war 0,01—0,18. Bei einer Anwendung in 13 Fällen zeigte sich nur bei einem anfangs eine Wirkung, in allen übrigen Fällen hat Verf. selbst bei den höchsten Gaben keine beruhigende Wirkung gesehen und ebensowenig eine narkotische.

Man sieht aus dem Mitgetheilten, dass die Meinungen über den Werth unseres Alkaloids sehr auseinandergehen, indem ein Theil der Beobachter glänzende Resultate von demselben berichtet, während es ein anderer als ganz wirkungslos verwirft.

Was nun meine eigenen Versuche anlangt, so habe ich bei denselben immer das salzsaure Salz als leichter löslich angewendet. Die Präparate von Trommsdorf, Jobst und Merk, die ich abwechselnd benützte, verdanke ich der Güte Herrn Jobst's; ein aus England bezogenes Papaverin wurde mir durch Herrn Böhringer freundlichst zur Verfügung gestellt. Das Papaverinum purum von Jobst war schön weiss, fein krystallinisch, zeigte unter dem Mikroskop rhombische Säulen (Albers). Bei den chemischen Reactionen, die ich mit Herrn Medicinal-Assessor Dr. Haidlen vornahm, wurde angefeuchtetes geröthetes Lakmuspapier unter der Einwirkung des Mittels allmälig blau gefärbt. In Wasser fand sich das Präparat ganz unlöslich; nachdem es längere Zeit mit Wasser gekocht war, verdampfte eine Probe auf Platinblech über der Weingeistlampe, ohne den geringsten Rückstand zu hinterlassen. Mit concentrirter Schwefelsäure gab das Alkaloid eine schöne violette Lösung, die beim Erhitzen dunkler wurde, aber beim Er-

kalten sich nicht orange färbte (Husemann), sondern röthlich-violett blieb. In Aether und Weingeist war es ziemlich schwer, beim Erhitzen leichter löslich. Mit Braunstein und Schwefelsäure zusammengebracht entstand ein aus braunen Flocken bestehender Niederschlag, der auf Zusatz von Wasser verschwand, auf Zusatz von Schwefelsäure sich wieder einstellte. Dieselben Eigenschaften zeigte das Papaverinum purum von Merk. Zu Injectionen und innerlichem Gebrauch zeigte sich somit dieses reine Papaverin wenig geeignet.

Die schwefelsauren Verbindungen des Alkaloids stellten sämmtlich grobkrystallinische Salze dar, nur das Trommsdorf'sche Präparat war ein feines Pulver, das unter dem Mikroskop keine Krystallform zeigte. Das Merk'sche salzsaure Papaverin war etwas schmutzig gelb, die anderen waren schön weiss. Die Reactionen waren dieselben, wie die mit Papav. pur. und Schwefelsäure angestellten, oben angeführten. Die Salze reagirten schwach sauer, schmeckten bitter wie Morphium, hatten aber noch einen ekelhaften Beigeschmack. Die physikalischen und chemischen Eigenschaften sind also im Wesentlichen dieselben, wie sie von allen Beobachtern angegeben werden. Was die Löslichkeit der Salze betrifft, so fand Med. stud. Fehling bei Untersuchungen im Fehling'schen Laboratorium eine Löslichkeit des Jobst'schen Präparates von 5,8%. Durch Erhitzen lässt sich eine viel concentrirtere Lösung darstellen, die dann immerhin längere Zeit klar bleibt.

Da die Dosis des Papaverins eine ziemlich grosse ist, so habe ich bei der subcutanen Anwendung, wo ich selten weniger als gr. 1 injicirte, nach der Angabe von

Leidesdorf das Mittel erst vor der Application in einer geringeren Menge Wassers durch Erwärmen gelöst und dann eingespritzt. Innerlich gab ich das Papav. muriat. in Pulverform in Oblaten, bei möglichst leerem Magen und liess, um die Löslichkeit zu befördern, jedesmal noch 10 Tropfen Elix. acid. Hall. nachnehmen. In Lösung habe ich das Mittel wegen des sehr ekelhaften Geschmacks nicht angewendet.

Zuerst stellte ich physiologische Versuche mit dem salzsauren Salz an etwa 20 Fröschen an. Die Resultate stimmten vollständig mit denen von Baxt überein. Ich spritzte dem Frosch salzsaures Papaverin von 2—40 Mgr. unter die Haut des Rückens oder des Schenkels; ich sah dabei Intoxicationen, wie sie Baxt beschreibt, bis zu den höchsten Graden von Lähmung, in denen das Thier zu Grund geht, auftreten. Mit der Steigerung der Dosis sinkt die Zahl des Pulses und der Respirationen; die Athemzüge werden zugleich oberflächlicher und sehr unregelmässig. Während der Frosch bei kleinen Dosen sich durch geringe Reize aus seinem soporösen Zustand aufrütteln liess und sich dann auf einige Zeit verhältnissmässig lebhaft zeigte, trat bei einer Injection von 20 Mgr. schon nach 6 Minuten eine deutliche Paresis der hintern Extremitäten ein, indem das Thier nach stärkeren Reizen zwar noch mässig hüpfen konnte, aber nach dem Sprung immer mit ausgestreckten Hinterbeinen auf der Erde lag und dann erst die Extremitäten an sich zog. Ich habe dieses charakteristische Nachschleppen der Hinterbeine fast jedesmal nach grösseren Gaben beobachtet. Nach $^1/_2$ Stunde war der mit obiger Gabe intoxicirte Frosch vollständig soporös und kataleptisch und nahm, aus der gewöhnlichen Stellung

gebracht, nur auf starkes Kneipen seine alte Lage wieder ein. Die Narkose steigerte sich noch, so dass nach 4 Stunden das auf den Rücken gelegte Thier auf einmaliges starkes Kneipen nur eine einzige Reflexbewegung machte, ohne einen Versuch, sich aufzurichten; dagegen erwachte es bei wiederholten Reizen aus dem entschieden schlafähnlichen Zustand und war dann sehr wohl im Stande, sich umzuwenden und ziemlich kräftig zu springen; sich selbst überlassen sank es aber jedesmal bald wieder in den Sopor zurück. Ueberhaupt war es bei allen Versuchen auffallend, dass, je länger man den Frosch in Ruhe gelassen, um so schwerer er aufzurütteln war und dass, wenn er einmal wach war, für einige Zeit die Empfindlichkeit viel grösser blieb und es viel geringerer Reize bedurfte, um verhältnissmässig starke Reactionen hervorzurufen. In Wasser gebracht war das Thier einige Augenblicke lebhafter, verfiel aber alsbald in den alten Zustand. Nach 9 Stunden war es nicht mehr zum Hüpfen zu bringen, es entstanden nur noch Reflexbewegungen. Ueber Nacht in Wasser gebracht, war der Frosch Morgens (nach 21 Stunden) ganz gelähmt, konnte sich nicht aufrecht halten, blieb auf dem Bauch oder Rücken liegen, liess sich die Extremitäten nach Belieben strecken und bewegen; auf starkes Kneipen oder Stechen erfolgte eine Zuckung des ganzen Thiers, eine eigentliche Bewegung schien ihm unmöglich zu sein; in Wasser gelegt blieb der Frosch ganz in der Stellung, in der er hineingelegt wurde; die Respiration war sehr unregelmässig und oberflächlich; nach 36 Stunden reagirte der Frosch wieder viel mehr auf Reize, kroch auf der Erde fort; hüpfen konnte er noch nicht; nach 2mal 24 Stunden sprang er bei leichten Reizen, nach 3mal 24 Stunden

zeigte sich das Thier normal. Ganz ähnlich fielen alle andern Versuche aus. Bei Injectionen von 40 Mgr. gingen die Thiere unter denselben Erscheinungen immer zu Grunde (innerhalb 6—24 Stunden). Krämpfe traten nie auf.

Von den Fröschen, denen ich zum Vergleich Morphium injicirte, zeigte einer, dem 3 Mgr. Morph. muriat. eingespritzt war, gar keine Erscheinungen; ein anderer mit 12 Mgr. vergifteter Frosch zeigte sich nach 1/4 Stunde schläfrig, unempfindlich, doch war ihm das Springen noch sehr wohl möglich; auch er liess sich ziemlich leicht, wie die mit Papaverin vergifteten Frösche auf den Rücken legen; im Gegensatz zu den letzteren schien bei ihm die Unempfindlichkeit grösser zu sein als der Sopor. Bei einem mit 40 Mgr. vergifteten Thier trat schon nach 12 Stunden der Tod unter Sopor ein; zwei andere, denen 60 Mgr. injicirt waren, gingen nach 16 und 24 Stunden zu Grund und zwar traten bei diesen Convulsionen und Starrkrämpfe auf.

Ich habe diese Thierversuche ausführlich hier besprochen, um zu zeigen, dass auch ich eine entschieden narkotische Wirkung des Mittels bei denselben gesehen habe und anerkenne. Ein Versuch mit einem Kaninchen, dem 60 Mgr. salzsaures Papaverin von Jobst injicirt wurde, fiel vollständig negativ aus, doch ist man natürlich nicht berechtigt, aus diesem einen Fall einen weiteren Schluss zu ziehen. In der That vielmehr sind die obigen Resultate sehr wohl im Stande, zu einer weiteren Prüfung eines Mittels aufzufordern, von dem eine narkotische Wirkung so sicher ist, wie die des Papaverins auf den Frosch.

Meinen therapeutischen Versuchen schickte ich einige

physiologische am Gesunden voran. Die hiebei auftretenden Erscheinungen waren sehr unbedeutend. In etwa der Hälfte der Fälle trat eine mehr oder weniger intensive Entzündung der Einstichsstelle und ihrer Umgebung ein, die indess immer nach einigen Tagen vorüber war und nie Tendenz zur Eiterung zeigte, aber entschieden häufiger und bedeutender war als bei Morphium (schon ein ziemlich grosses Hinderniss für die Einführung des Mittels in die Praxis); ausserdem fand aber häufig ein Herabgehen des Pulses statt, desgleichen bemerkte man oft eine Myosis. Sonstige Symptome habe ich gar nie beobachtet; in 2 Fällen zeigte sich leichtes Uebelsein (darunter einmal nach sehr grosser Dosis). Erscheinungen von Seiten des Digestions- und Nervensystems traten auch bei meinen Versuchen an Kranken nie auf.

1. Versuch am Verf.

Vormittags 1/2 11 Uhr Injection von 50 Mgr. Papav. muriat. (Trommsdorf) in den Vorderarm.

Puls vor der Einspritzung					92
1	Minute	nach	der	Einspritzung	92
2	»	»	»	»	92
3	»	»	»	»	92
4	»	»	»	»	92
5	»	»	»	»	92
6	»	»	»	»	92
7	»	»	»	»	92
10	»	»	»	»	92
15	»	»	»	»	88
30	»	»	»	»	84
45	»	»	»	»	80
1	Stunde	»	»	»	84

1½ Stunde nach der Einspritzung 84
2 » » » » 90

Von da an hatte der Puls wieder die frühere Frequenz; Myosis trat keine auf.

2. Versuch am Verf.

Injection von 60 Mgr. Papaverin. muriat. (Jobst) in den Vorderarm.

Puls vorher	88	
Nach 1 Minute	92	
» 2 »	96	
» 3 »	88	
» 4 »	88	
» 5 »	88	
» 6 »	90	
» 7 »	88	
» 8 »	88	
» 10 »	80	
» 15 »	86	
» 30 »	84	
» 45 »	84	
» 1 Stunde	72	leichte Myosis.
» 1¼ »	76	
» 1½ »	80	
» 2 »	80	
» 2½ »	84	
» 3 »	88	

Nach dieser Zeit blieb der Puls wieder frequenter.

3. Versuch an Herrn M.

Injection von 30 Mgr. (Jobst) in den Vorderarm.

Puls vorher	74
Nach 1 Minute	72
» 2 »	70

Nach 4 Minuten	76	
» 7 »	72	
» 10 »	72	
» 12 »	70	
» 15 »	72	
» 30 »	64	der Puls wird
» 45 »	58	kleiner, leichtes
» 60 »	68	Uebelsein.
» 1¼ Stunde	76	
» 1½ »	60	Myosis.
» 2 »	70	
» 3 »	72	

In diesem Fall folgte der Injection am andern Tag eine eigentliche Lymphangitis an der Einstichsstelle.

4. Versuch am Verf.

Injection von 60 Mgr. (Jobst).

Puls vorher	84	
Nach 2 Minuten	84	
» 4 »	88	
» 6 »	84	
» 8 »	82	
» 10 »	82	
» 12 »	82	
» 15 »	84	
» 30 »	86	
» 45 »	94	
» 1 Stunde	80	
» 1½ »	86	Myosis.
» 2 »	84	
» 3 »	80	

Der Puls blieb auch in den nächsten Stunden zwischen 80 und 84.

5. Versuch an Herrn Sch.

Injection von 80 Mgr. (Jobst).

Puls vorher		76
Nach	1 Minute	72
»	3 »	76
»	5 »	72
»	7 »	70
»	10 »	74
»	15 »	76
»	30 »	74
»	45 »	74
»	1 Stunde	70
»	1 1/2 »	70
»	2 »	68
»	2 1/2 »	66
»	3 »	62
»	3 1/2 »	60
»	4 »	62
»	4 1/2 »	66

Von da an hebt sich der Puls wieder zu seiner gewöhnlichen Frequenz von 74 Schlägen. Die Myosis, wenn sie überhaupt eintrat, war jedenfalls höchst unbedeutend.

6. Versuch am Verf.

Injection von 40 Mgr. (Trommsdorf).

Puls vorher		86
Nach	1 Minute	82
»	3 »	82
»	5 »	86
»	10 »	84

Nach	15 Minuten	88	
»	30 »	90	auf einige Augenblicke auffallend klein.
»	45 »	84	
»	1 Stunde	80	
»	1½ »	80	
»	2 »	84	
»	2½ »	86	
»	3 »	88	

Die Pupillen waren nie verengt.

7. Versuch an Herrn E.

Injection von 90 Mgr. (Böhringer).

Puls	vorher	88	
Nach	1 Minute	88	
»	2 »	88	
»	3 »	96	
»	4 »	92	
»	5 »	92	
»	7 »	92	
»	9 »	82	
»	11 »	84	
»	13 »	86	
»	15 »	82	
»	30 »	88	
»	45 »	84	
»	1 Stunde	88	Puls kleiner und etwas unregelmässig.
»	1½ »	82	
»	2 »	82	
»	2½ »	84	
»	3 »	80	
»	4 »	86	

Myosis trat keine auf.

8. Versuch an Herrn W.

Injection von 90 Mgr. (Merk).

Puls vorher		88	
Nach 1	Minute	88	
» 2	»	88	
» 5	»	88	
» 10	»	90	
» 12	»	92	
» 15	»	94	
» 30	»	94	
» 1	»	86	Myosis.
» 1½	»	84	
» 2	»	80	
» 2½	»	88	
» 3	»	88	

9. Versuch am Verf.

Bei einer innerlichen Dosis von 4 Gran (Jobst) schwankte der Puls in den nächsten 6 Stunden zwischen 86 und 92; nach 2 Stunden trat eine leichte Myosis ein; weitere Erscheinungen fehlten.

10. Versuch an Herrn M.

Innerliche Dosis von 3 Gr. (Merk) Morgens. Nach 2 Stunden war der Puls, der vorher 84 zählte, auf 60 herabgegangen, die Pupillen waren verengt.

Nach 3	Stunden	war	der	Puls	64
» 4	»	»	»	»	72
» 5	»	»	»	»	72
» 6½	»	»	»	»	80
» 7½	»	»	»	»	88
» 9	»	»	»	»	84

11. Versuch an Herrn E.

Das erste Mal wurde im Verlauf von 2 Stunden

100 Mgr. innerlich genommen ohne alle Erscheinungen; das zweite Mal nahm E. 100 Mgr. auf einmal, nach 2 Stunden 50 Mgr., und nach weiteren 2 Stunden wieder 50 Mgr.; es stellte sich ausser einem Gefühl von leichtem Druck in der Magengegend kein weiteres Symptom ein; dasselbe Resultat hatten 200 Mgr. auf einmal genommen; die letzte Dosis von 220 Mgr. hatte ebenfalls nur ein vorübergehendes Drücken in der Magengegend zur Folge. Der Puls wurde bei allen Versuchen öfters controlirt und dabei keine Veränderungen wahrgenommen.

12. Versuch am Verf.

Um zu sehen, ob nicht grosse Dosen eine entschiedenere Wirkung haben, nahm ich nüchtern 9 Gran (Jobst) innerlich. Es folgten ausser leichtem Uebelsein und geringer Myosis keine Erscheinungen. Die Pulszahl, die nicht notirt wurde, fiel jedenfalls nicht auffallend tief.

Da man gegen obige subcutane Injectionen den Einwand erheben könnte, es habe in Folge einer zu starken Concentration der Lösungen die Resorption zu langsam stattgefunden, will ich noch folgende zwei Fälle anführen, wo das Papaverin in 6%tiger Lösung angewandt wurde, in der es gelöst bleibt.

13. Versuch an Herrn U.

Die Injection von 1 Grm. einer 6%tigen Lösung (also 60 Mgr.) an verschiedenen Körperstellen verursachte ziemlich schmerzhafte Entzündung der Einstichstellen. Puls und Allgemeinbefinden wurden gar nicht verändert.

14. Versuch am Verf.

Die subcutane Injection von 160 Mgr. in 6%tiger Lösung an verschiedenen Körperstellen rief keine Ver-

änderung am Puls und auch keine sonstigen Erscheinungen hervor, mit Ausnahme einer geringen Myosis.

Aus dieser geringen Zahl von Versuchen geht doch schon hervor, dass das Papaverin auf den gesunden Menschen selbst bei grossen Dosen keine constanten, viel weniger auffallende Wirkungen äussert. Ich habe desshalb auch bei meinen therapeutischen Versuchen die etwaigen physiologischen Erscheinungen, namentlich Zustand von Puls und Pupille, meist unberücksichtigt gelassen.

Therapeutisch habe ich das Mittel zunächst als Anodynum angewandt.

1. Fall. Bei einem Mädchen, das einen Rheumatism. acut. überstanden hatte, war eine starke Schwellung des Kniegelenks mit bedeutender Empfindlichkeit zurückgeblieben; die Schmerzen kamen theils spontan, theils bei leichter Berührung und dem geringsten Bewegungsversuch. Es wurden daher Abends 7 Uhr oberhalb des Kniegelenks 50 Mgr. salzs. Papaverin (Jobst) injicirt. Eine Stunde nachher erschien der Puls kleiner, in der Frequenz fand keine Veränderung statt. Die Schmerzen waren in der darauffolgenden Nacht gerade so heftig und störten den Schlaf der Kranken in gleichem Grade, wie in den vorhergehenden Nächten. Dagegen folgte eine leichte Entzündung der Einstichstelle, so dass bei dem vollständig negativen Resultat keine Wiederholung des Versuchs stattfand.

2. Fall. Einem Mädchen mit Parulis mit sehr heftigen Schmerzen wurde Abends eine Injection von 60 Mgr. salzs. P. (Jobst) in den Vorderarm gemacht; die folgende Nacht war noch schlechter, als die vorhergehenden.

3. Fall. Einem 36jährigen Mann mit schon lange dauernder heftiger Cephalalgie, wahrscheinlich in Folge eines Gehirnleidens, wurden 120 Mgr. salzs. P. (Trommsdorf) in den Oberarm eingespritzt. Der Kranke spürte auch nicht den geringsten Nachlass der Schmerzen. Tags darauf wurde dieselbe Dosis des Jobst'schen Präparats injicirt mit demselben Misserfolg.

4. Fall. Einem hysterischen Mädchen mit heftigen Kopfschmerzen, gegen welche schon Morphium innerlich und subcutan, Schröpfköpfe im Nacken, Blutegel, vergebens angewandt waren, wurden um 12 U. Mittags 90 Mgr. salzs. P. (Merk) in den Vorderarm eingespritzt. Puls 72. Nach 2 Stunden dauerten die Schmerzen noch mit gleicher Heftigkeit fort (Puls 88), und es wurden von demselben Präparat 60 Mgr. injicirt. Als um 3 Uhr Nachmittags die Schmerzen sich noch steigerten (Puls 80), bekam Pat. ein Pulver, 2 Gran salz. P. von Jobst enthaltend. Die Schmerzen dauerten von da ab in gleicher Intensität fort bis am andern Morgen 8 Uhr, wo sie ohne alles weitere Zuthun nachliessen und bald aufhörten, also 17 Stunden, nachdem die Kranke das Pulver bekommen hatte. Ich bin nicht geneigt, das Aufhören der Schmerzen als Wirkung des Papaverins aufzufassen.

5. Fall. Ein Bahnwärter R. war von einer Lokomotive gefasst und zu Boden geworfen worden; eine Fraktur eines Wirbels konnte nur vermuthet werden, dagegen war ein entzündlicher Process im oder am Rückenmark ziemlich sicher anzunehmen; der Kranke klagte lange Zeit über ausserordentlich heftige Schmerzen, die von den untersten Brustwirbeln ausstrahlend wie ein Reif um den Leib gingen, sowie über Ameisenkriechen, Pelzigsein, Kälte, zuweilen auch über reissende

Schmerzen in den unteren Extremitäten. Die Schmerzen und die hiedurch bedingte Behinderung des Athmens hörten während der 3 Monate, die der Kranke im Spital zubrachte, constant auf nach der jedesmaligen Injection von Morph. muriat. gr. $^1/_6$—$^1/_4$, später —$^1/_2$. Es wurde nun dem Kranken zuerst Abends 6 Uhr 120 Mgr. salzs. P. (Jobst) in den Vorderarm eingespritzt. Nachdem er bis 9 U. gar keine Besserung fühlte, wurde $^1/_4$ Gr. Morphium injicirt und es folgte sogleich, wie früher, ruhiges Athmen, Aufhören der Schmerzen, Schlaf. Demselben Kranken wurde 8 Tage später Nachmittags 2 Uhr 80 Mgr. salzs. P. (Merk) injicirt. Der Kranke glaubte, es sei die gewöhnliche Dosis Morphium injicirt worden. Um 4 Uhr war der Zustand noch ganz derselbe, um 7 Uhr schlummerte Pat. ein wenig, um 9 Uhr verlangte er »eine zweite Morphiumeinspritzung, da die erste gar nichts genützt habe.« Auf die Injection von $^1/_4$ Gr. Morphium folgte eine sehr gute Nacht. Ein drittes Mal wurden, als die Schmerzen sehr heftig waren, 50 Mgr. (Jobst) injicirt; Pat. glaubte, eine Morphiuminjection erhalten zu haben. Es trat gar kein Nachlass der Schmerzen ein, so dass nach 5 Stunden Morphium injicirt werden musste. Endlich gab ich dem Kranken bei Wiederkehr der Schmerzen 2 Gran salzs. P. (Jobst) innerlich. Da aber die Schmerzen nach 4 Stunden so heftig wurden, dass eine Morphiuminjection gemacht werden musste, so muss dieser letzte Versuch als ungültig betrachtet werden, wenigstens für diejenigen, die dem Mittel erst eine späte Wirkung zuschreiben.

6. Fall. Der Kranke B., bei dem in Folge eines Traumas die Resection im Fussgelenk vorgenommen worden war, litt an heftigen Schmerzen in der Wunde.

Er bekam um 2 Uhr 2 Gr. salzs. P. (Böhringer); Abends will Pat. von dem Pulver gar keine Besserung gespürt haben und Tags darauf verschmäht er es, nochmals ein Pulver zu nehmen. Morphium war bei dem Kranken stets mit Erfolg angewandt worden.

7. Fall. Ein im Unterschenkel Amputirter mit Schmerzen und Muskelzuckungen im Stumpf bekam Morgens 9 Uhr ein 2graniges Pulver (Böhringer); Schmerzen und Contractionen der Muskeln blieben den ganzen Tag gleich heftig. Derselbe Kranke bekam noch zweimal je 2 Pulver im Zwischenraum von einer Stunde à Gr. 2 (Jobst) und will davon gar keine Besserung gespürt haben. Also von 4 Gran keine Wirkung.

8. Fall. Ein 22jähriger Mensch mit Colica saturnina, der sehr heftige Schmerzen im Unterleib klagte, bekam während der ersten 24 Stunden mehr als 1 Gran Morphium subcutan, Laxanzen, Klystiere, mittelst des Klysopomps, ohne dass die Schmerzen nachliessen. Am zweiten Tage kam zum ersten Male Stuhlgang aber in sehr geringem Maasse; diess wiederholte sich an diesem und den folgenden Tagen mehrmals, indess liessen die Schmerzen nicht nach. Es wurde daher am zweiten Tag Vormittags eine Injection von 100 Mgr. salzs. P. (Trommsdorf) vorgenommen. Die Schmerzen liessen nach $^1/_2$ Stunde nach und zwar so vollkommen, dass Pat. bei Wiederkehr der Schmerzen eine neue Einspritzung verlangte; 100 Mgr. (Trommsdorf) Abends eingespritzt hatten denselben guten Erfolg; der Schlaf des Kranken in der folgenden Nacht war sehr gut. Die Schmerzen blieben von da an aus und Pat. wurde nach einigen Tagen entlassen. Der einzige Grund, dem Papaverin hier eine palliative Wirkung abzusprechen, wäre der,

dass zugleich mit der Anwendung des Mittels zum ersten Male Stuhlgang erfolgte, wonach die Schmerzen meist von selbst nachzulassen pflegen.

Als reines Hypnoticum habe ich das Papaverin in folgenden Fällen in Anwendung gezogen:

9. Fall. Bei einer älteren Frau, die schon lange an Schlaflosigkeit litt, mit sehr reizbarem Nervensystem, gab ich Abends 6 Uhr 2 Gran salzs. P. (Jobst) innerlich. Um 8 Uhr fühlte sich Pat. etwas schläfrig, der Zustand ging aber bald vorüber und die Nacht selbst war gerade so schlecht, wie die vorhergehenden. Es wurde daher am folgenden Tag erst um 9 Uhr und 10 Uhr Abends je ein 2graniges Papaverinpulver gegeben; Pat. schlief in dieser Nacht gar nicht. Die Dosis von 4 Gran hatte weder angenehme noch üble Erscheinungen hervorgerufen.

10. Fall. Einem Mädchen mit Chlorose und schon lang dauernder Schlaflosigkeit gab ich um 8 und 9 Uhr Abends je ein 2graniges Papaverinpulver (Merk) mit gar keinem Erfolg.

11. Fall. Einer Kranken, die sich in der Reconvalescenz vor einer schweren Variola befand und längere Zeit an Schlaflosigkeit litt, gegen welche schon Morphium ohne Erfolg angewandt war, gab ich Abends einmal 2 Gran, ein anderes Mal 4 Gran salzs. P. (Jobst) ganz ohne Erfolg. Mit zunehmender Kräftigung der Kranken stellte sich der Schlaf von selbst wieder ein.

12. Fall. Einer älteren Frau, die nach einer heftigen Variola über lästige Schlaflosigkeit klagte, an welcher sie indess schon mehrere Jahre gelitten hatte, gab ich an 2 Abenden 2 Gran salzs. P. (Böhringer)

innerlich; die Gabe hatte auf den Schlaf der Kranken gar keinen Einfluss.

13. Fall. Eine Kranke, die sich in der Reconvalescenz von einem Typhus befand und des Nachts in Folge von nervöser Erregung sehr unruhig schlief, nahm Abends 2 Gran salzs. P. ohne Erfolg; den folgenden Abend nahm sie um 7 Uhr und 8 Uhr je 2 Gran; sie schlief von 8 Uhr bis 10 Uhr, in der übrigen Nacht war der Schlaf so schlecht wie sonst.

14. Fall. Einer Frau, die nach der Exstirpation eines Carcinoma mammae über anhaltende Schlaflosigkeit klagte, auch ohne dass Schmerzen ihr den Schlaf raubten, und die in ihren Angaben und Beobachtungen höchst zuverlässig war, wurden 6 zweigranige Papaverinpulver (Merk) überlassen mit der Anweisung, Abends zunächst ein halbes, später ein ganzes Pulver zu nehmen; die höchste Dosis war also 2 Gran. Zugleich hatte die Kranke $^1/_4$granige Morphiumpulver zum Gebrauch. Sie kam dahin, beide Mittel aufzugeben, weil keines derselben ihr Schlaf verschaffte. Später fand sie wesentliche Erleichterung durch Morphiumeinspritzungen; Papaverin subcutan anzuwenden, schien mir bei der dünnen, reizbaren Haut der Kranken nicht räthlich.

Sollte die Wirkung des Papaverins auch wirklich erst so spät eintreten, wie von Leidesdorf angegeben wird, so müssten die Kranken bei den grossen Dosen, die sie zum Theil bekamen, doch wenigstens in den Morgenstunden der Nacht Ruhe bekommen haben, was von allen in Abrede gestellt wurde.

Als Sedativum bei heftigem Husten wandte ich das Papaverin an im

15. Fall. Bei einer alten Frau mit Lungenemphysem

und Bronchialkatarrh, welche durch den damit verbundenen Husten besonders des Nachts gequält wurde, wurden Abends 8 Uhr 60 Mgr. (Trommsdorf) in den Vorderarm eingespritzt. Die Injection hatte gar keinen Erfolg, und Pat. war andern Tags sehr ungehalten über die Schmerzen an der ziemlich stark entzündeten Einstichstelle, so dass von einer Wiederholung abgesehen wurde.

16. Fall. Einem Phthisiker im letzten Stadium mit sehr quälendem Husten, gegen welchen seit geraumer Zeit Morphiumeinspritzungen mit Erfolg gemacht wurden, wurde statt einer solchen 60 Mgr. salzs. P. (Jobst) injicirt; der Husten liess auch nicht im Geringsten nach und man sah sich genöthigt, nach 4 Stunden wieder eine Morphiumeinspritzung zu machen; der Versuch wurde einige Tage später mit gleichem Misserfolg gemacht.

17. Fall. Einem andern Phthisiker mit heftigem Husten wurden gleichfalls an 2 Abenden 60 Mgr. (Trommsdorf) ohne irgend ein Resultat injicirt.

18. Fall. Ein Mädchen, das an sehr hartnäckiger Bronchitis mit krampfhaften Hustenanfällen litt, gegen welche Abends mit ziemlich befriedigendem Erfolg Morphium innerlich genommen wurde, bekam an zwei Abenden 2 Gran, am dritten 4 Gran Papaverin innerlich; der Husten in diesen Nächten war so stark, wie wenn Pat. eine Nacht ohne Morphium zugebracht hatte.

19. Fall. Ein Mädchen mit Bronchitis litt an starkem Husten; der erste Theil der Nacht war meist ruhig, dagegen bekam Pat. gegen Morgen regelmässig einen heftigen Hustenanfall. Es wurden daher um 9 Uhr Abends 40 Mgr. salzs. P. injicirt. Die Kranke schlief ruhig bis 3 Uhr, dann trat ein Hustenparoxismus von

derselben Heftigkeit, wie die früheren ein. Ein etliche Tage später gemachter Versuch mit 60 Mgr. (Böhringer) lieferte dasselbe negative Resultat.

Etwas günstiger schien die Wirkung zu sein in nachstehenden Fällen, die man vielleicht als Neurosen zusammenfassen könnte.

20. Fall. Bei einer 45jährigen Frau mit Ischias, die mit Intermissionen schon 7 Jahre bestanden hatte, und im letzten Jahr etwa alle 3 Monate mit derselben Heftigkeit, wie diessmal, aufgetreten war, wurden am zweiten Tag Morgens ½8 Uhr 90 Mgr. (Merk) in den Oberschenkel der kranken Seite injicirt. Sogleich nach der Einspritzung waren die Schmerzen heftiger, nach einer Stunde aber liessen sie allmälig nach, bis sie Mittags mit der alten Intensität auftraten. Auf die Injection der früheren Dosis um 2 Uhr besserten sich nach einigen Stunden die Schmerzen wieder; namentlich sollen die Schmerzanfälle viel kürzer als früher gedauert haben. Pat. schlief auch einige Male während des Nachmittags. Die Pupillen blieben weit. Abends um 8 Uhr wurden wegen Wiederkehr der Schmerzen nochmals 80 Mgr. in den Vorderarm injicirt. Pat. schlief des Nachts sehr viel, hatte wenig Schmerzen, und war Morgens über ihren Zustand sehr befriedigt. Nach 2 Tagen stellten sich Morgens die Schmerzen von Neuem ein; um ½8 Uhr Injection der früheren Dosis; nach einer Stunde Nachlass der Schmerzen. Zwei Tage später hatte dieselbe Injection wieder einen günstigen Erfolg. Die Kranke hatte ausser diesen Injectionen kein Mittel gebraucht. Meine Absicht, durch Injection von destillirtem Wasser eine Gegenprobe zu machen, konnte ich wegen des dauernden Nachlassens der Schmerzen nicht ausführen.

21. Fall. Frau J., 54 Jahr alt, nervösen Temperaments, litt schon seit einigen Wochen an heftigen Ischiasanfällen linkerseits; Morphium linderte die Schmerzen nur in grossen Dosen, sowohl bei innerlicher Darreichung, als subcutan angewandt; der palliative Erfolg war aber unzweifelhaft. Die Kranke bekam nun um 8 Uhr und 10½ Uhr je 100 Mgr. salzs. P. (Jobst) in Pulverform; die Schmerzen behielten ihre volle Heftigkeit; von physiologischen Wirkungen war nichts zu bemerken. Am folgenden Tag wurden der Kranken wegen heftiger Wadenkrämpfe 44 Mgr. (Jobst) subcutan injicirt. Physiologische Symptome traten gar keine auf; die Krämpfe liessen bald darauf nach, ob aber in Folge des Papaverins, bleibt zweifelhaft.

22. Fall. Bei einer 40jährigen anämischen Frau, die seit 14 Tagen an cardialgischen Anfällen litt, wurden während eines Anfalls 120 Mgr. (Trommsdorf) in den Vorderarm injicirt mit gar keinem Erfolg; die Wiederholung des Versuchs hatte dasselbe negative Resultat. Subcutane Morphiuminjectionen hatten vorher wie nachher den Anfall sicher coupirt.

23. Fall. Bei einem Mädchen mit Neuralgie des Trigeminus, die nach heftigen Zahnschmerzen 3 Tage nach Extraction des cariösen Zahns zurückgeblieben war, wurden 100 Mgr. (Jobst) in den Vorderarm injicirt. Die Schmerzen liessen nach Angabe der Kranken sogleich nach der Application ½ Stunde lang nach, kamen aber darnach wieder mit alter Heftigkeit und hörten erst nach 2 Tagen spontan auf.

24. Fall. Einer Kranken, die mit ganz frischer dreitägiger Ischias ins Spital kam, wurden Mittags 2 Uhr 100 Mgr. (Merk) in den Oberschenkel injicirt. Um

6 Uhr war noch gar keine Besserung eingetreten, ebensowenig um 8 Uhr. Die Pupillen waren nicht verengt. Um 8 Uhr wurde 1/6 Gr. Morph. muriat. injicirt; darauf liessen die Schmerzen fast ganz nach, die Kranke schlief viel während der Nacht. Morgens waren die Schmerzen wieder heftiger, daher um 10 Uhr 100 Mgr. (Jobst) injicirt wurden. Der Erfolg war wieder ein vollständig negativer und es wurde daher eine andere Therapie eingeschlagen.

25. Fall. Bei einem Mädchen mit Bronchitis capillaris chronica, die mit heftigen asthmatischen Anfällen verbunden war, wobei eine bedeutende Athemnoth oft mehrere Tage lang anhielt, war bisher gegen die Anfälle stets Morphium subcutan und zwar meist mit Erfolg angewandt worden. Es wurden nun, während die Kranke glaubte, eine Morphiuminjection zu erhalten, 80 Mgr. salzs. P. (Böhringer) eingespritzt; schon nach 1/2 Stunde minderte sich die Athemnoth auffallend und der Krampf liess bald ganz nach. Beim nächsten Anfall wurde dieselbe Dosis injicirt und es trat nach 1/2 Stunde wieder entschiedene Erleichterung auf. Die Besserung war anhaltend, so dass Pat. bald hernach entlassen wurde. Beide Male war der vorher rasche Puls (circa 110) mit der eintretenden Erleichterung um 20 bis 30 Schläge herabgegangen; ob diess in Folge der erleichterten Respiration und Beruhigung der Kranken oder als direkte Folge der Papaverinwirkung geschah, wird unentschieden bleiben müssen.

Nach 4 Wochen trat die Kranke wegen Verschlimmerung ihres Leidens wieder ins Spital; sie bekam in der zweiten Nacht einen heftigen asthmatischen Anfall; 2 Einspritzungen von Morphium (je 1/3 Gran) brachten

fast keine Besserung; ein Emeticum, Morgens um 10 Uhr genommen, war trotz heftiger Wirkung ohne Erfolg. Um 1/2 2 Uhr wurden 120 Mgr. salzsaures Papaverin (Merk) injicirt, diessmal in die Brust, weil sich früher die Einstichstellen am Vorderarm heftig entzündet hatten. Das Mittel hatte diessmal gar keine Wirkung; die Athemnoth dauerte in gleicher Heftigkeit bis zum andern Morgen, wo sie ganz spontan nachliess. Ebensowenig wurde diessmal der Puls verändert. Nachdem von da ab Pat. viel Morphium subcutan bekommen hatte, das indess immer auf kurze Zeit palliative Hülfe schaffte, wurden ihr nochmals bei starker Dyspnoe Abends 100 Mgr. salzs. P. (Trommsdorf) eingespritzt; nach 1/4 Stunde war Besserung da, die darauf folgende Nacht war sehr gut. Die Beklemmung hörte von nun an auf und die Kranke verliess nach 8 Tagen das Spital.

26. Fall. Ein älterer Mann litt seit einigen Tagen an einer sich noch steigernden Lumbalneuralgie; es fand sich auf dem Rücken und auf der Seite ein Schmerzpunkt. Am 2. Tage wurden Morgens 120 Mgr. (Jobst) unter die Haut der kranken Seite injicirt. Nach 2 Stunden hatten die Schmerzen nachgelassen und Pat. verlangte falls einer etwaigen Wiederkehr der Schmerzen die Wiederholung der Einspritzung. Eine solche wurde Abends nöthig 120 Mgr. (Trommsdorf), und hatte wieder guten Erfolg. Von da an kehrten die Schmerzen in der alten Heftigkeit nicht wieder und der Kranke verliess nach 5 Tagen das Spital geheilt.

27. Fall. Ein 22jähriger Mann hatte sich vor 3 Tagen durch eine Erkältung eine Neuralgie im zweiten Ast des Trigeminus zugezogen; am Foramen infraorbitale und auf dem Jochbein waren deutliche Schmerzpunkte.

Es wurden am ersten Tag 100 Mgr. salzs. P. (Böhringer) eingespritzt. Die Schmerzen liessen in den nächsten 24 Stunden allmälig nach und kehrten nicht wieder; nach 3 Tagen Entlassung des Kranken.

28. Fall. Bei einem Mädchen mit einer seit wenigen Tagen entstandenen Neuralgia n. cruralis (ischias antica) wurden 100 Mgr. salzs. P. (Jobst) unter die Haut des kranken Oberschenkels injicirt. Die Schmerzen liessen im Verlauf der nächsten 24 Stunden ganz allmälig nach, ein Paroxysmus trat nicht mehr auf. Nach einigen Tagen war nur noch eine Schmerzhaftigkeit bei Bewegungen und Gehversuchen vorhanden.

Mit Recht wird man sich in den 3 letzten Fällen fragen können, ob die Heilung durch die Anwendung des Papaverins, oder nicht vielmehr, wie so häufig bei ganz frischen Fällen, einfach durch Ruhe und Bettwärme sua sponte vor sich ging.

29. Fall betrifft einen 25jährigen Mann, der mit Ischias antica in das Spital eintrat; als Ursache wurde eine Erkältung angegeben. Das Uebel bestand seit 6 Tagen und hatte bis dahin immer zugenommen. Die Schmerzen strahlten auf der vordern innern Seite des Oberschenkels von der Leistengegend bis über das Knie hinab, und traten anfallsweise bei der geringsten Bewegung auf. Gegen Druck war das Bein nirgends empfindlich. Schröpfköpfe, die sogleich gesetzt wurden, brachten gar keine Besserung. Es wurden daher Abends 8 Uhr 120 Mgr. salzs. P. (Jobst) in den Oberschenkel injicirt. Nach ½ Stunde trat etwas Linderung ein; während der Nacht konnte Pat. viel schlafen; die Schmerzanfälle waren seltener und von viel geringerer Heftigkeit. Am nächsten Morgen hatten sich die Schmerzen wieder etwas gesteigert,

daher Injection von 100 Mgr. (Merk); nach ½ Stunde folgte eine geringe Erleichterung, Abends stellte aber Pat. einen Erfolg dieser zweiten Einspritzung vollständig in Abrede. Auf eine sofortige Injection von 120 Mgr. (Böhringer) waren die Schmerzen in den nächsten 2 Stunden erträglich, dann steigerten sie sich zu einer Heftigkeit, die sie noch nie erreicht hatten, und liessen erst am andern Morgen spontan nach. Bei einer Wiederkehr der schmerzhaften Anfälle nach 2 Tagen wurden 120 Mgr. (Merk) injicirt, ohne den geringsten Erfolg; eine nach 6 Stunden gemachte Morphiuminjection coupirte die Schmerzen augenblicklich. Nachdem noch ein vollständig ungünstiger Versuch gemacht worden war, wurde die Papaverinbehandlung aufgegeben. Die subcutane Anwendung von Morphium wurde fortgesetzt und hatte stets einen palliativen Erfolg.

30. Fall. Ein Arzt, der an hartnäckiger Ischias litt, entschloss sich, nach dem Gebrauch vieler andern Mittel auch das Papaverin in Anwendung zu ziehen. Er benützte das Jobst'sche salzsaure Salz, und injicirte sich 60—90 Mgr. Das erste Mal glaubte er, einigen wohlthätigen Einfluss von dem Mittel zu spüren und wiederholte daher die Anwendung noch mehrmals, aber von nun an immer mit so negativem Erfolg, dass er es als ganz wirkungslos aufgab.

31. Fall. Eine mit Bronchitis aufgenommene Kranke bekam eine ziemlich ausgesprochene Neuralgie im oberen Aste des Trigeminus ohne nachweisbare Ursache; sie konnte in Folge der Schmerzen Nachts wenig schlafen und sie bekam daher um 7 Uhr Abends 2 Gran. salzs. P. (Jobst) innerlich; die Nacht war etwas besser, als die vorhergehenden; in der nächsten Nacht bekam sie

dasselbe Pulver und hatte in dieser Nacht keine Schmerzen; in der dritten Nacht bekam sie kein Pulver und die Schmerzen blieben aus; am folgenden Morgen trat sie aus dem Spital aus. Es ist wohl gestattet, hier anzunehmen, dass die Genesung vielleicht auch ohne Papaverin in gleicher Weise eingetreten wäre.

32. Fall. Ein Mädchen war mit ausgesprochener, seit 14 Tagen bestehender Ischias postica ins Spital eingetreten. Auf ein Bad fühlte die Kranke gar keine Besserung. Es wurden daher am zweiten Tag Mittags 100 Mgr. salzs. P. (Jobst) injicirt ohne allen Erfolg. Abends auf die Injection von $^1/_5$ Gr. Morph. trat bald Nachlass der Schmerzen und eine ruhige Nacht ein. Am nächsten Tag steigerten sich die Schmerzen wieder allmälig; eine Abends gemachte Morphiuminjection hatte wieder sehr guten Erfolg; am 3. Tag wurden Mittags bei heftiger Wiederkehr der Schmerzen 100 Mgr. Pap, (Merk) injicirt ohne jede Besserung des Zustands; nach 5 Stunden waren die Schmerzen noch gleich heftig, liessen aber auf Injection von Morphium nach $^1/_4$ Stunde nach. Das Morphium äusserte auch später noch oft bei der Kranken seine schmerzstillende Wirkung, mit dem Papaverin aber wurde bei den heftigen Schmerzen der Pat. nicht weiter experimentirt. Es ist bei diesem Falle noch zu bemerken, dass die Kranke nicht gewusst hatte, dass zweierlei Mittel bei ihr in Anwendung gezogen wurden.

Diese Beobachtungen sind gewiss wenig dazu angethan, zu weiteren Versuchen aufzufordern. Doch möchte ich nach denselben dem Papaverin eine Wirksamkeit in einzelnen Fällen nicht ganz absprechen. Die meisten Versuche sind allerdings negativ ausgefallen; die Fälle, in welchen mir ein Erfolg zweifelhaft schien, habe ich schon

angedeutet; indess wird man nicht umhin können, in den Fällen (8), 20, 25, (26) dem Papaverin eine palliative Wirkung zuzuerkennen. Die Gefahrlosigkeit des Mittels wird jedenfalls mit wohlverdienter Uebereinstimmung von allen Beobachtern hervorgehoben. Dass die Wirkung erst so spät eintritt, wie es Leidesdorf u. A. angeben, habe ich nicht finden können. Wesswegen das Papaverin in obigen wenigen Fällen eine gute Wirkung äusserte, während es sich in den übrigen ganz wirkungslos erwies, vermag ich nicht zu entscheiden; ich glaube indess mit Recht als Resultat der mitgetheilten Beobachtungen Folgendes aussprechen zu dürfen:

1) Eine ähnlich starke und sichere narkotische Wirkung wie das Morphium hat das Papaverin jedenfalls nicht. Während das Morphium bei schmerzhaften und krampfhaften Zuständen aller Art fast sicher palliative Hülfe schafft und in der gehörigen Dosis gegeben fast immer eine Narkose herbeizuführen im Stande ist, beschränkt sich die Wirksamkeit des Papaverins jedenfalls nur auf wenige Fälle.

2) Das Papaverin ist unwirksam bei allen auf entzündlichen Processen beruhenden Schmerzen; es ist bei heftigem Husten nicht im Stande, die Sensibilität der Respirationsschleimhaut abzuschwächen und so die Hustenanfälle in Häufigkeit und Intensität zu mindern; ebensowenig hat das Mittel auf die gewöhnliche Form von Schlaflosigkeit bei sonst gesunden Individuen irgendwelchen Einfluss. Dagegen sind wir hier weit entfernt, dem Mittel bei psychisch Gestörten mit lebhaften Erregungszuständen einen sedativen Einfluss absprechen zu wollen.

3) Das Papaverin kann angewendet werden bei

Neuralgien und bei krampfhaften asthmatischen Zuständen, wirkt aber hier nur als Palliativum und viel weniger sicher als Morphium. Doch ist man wohl berechtigt, hartnäckigen Neuralgien gegenüber auch dieses Mittel so gut wie viele andere, deren Wirkung ebenso inconstant ist, in Anwendung zu ziehen.

4) Das Papaverin wird sich in der Therapie nie allgemeine Geltung verschaffen, da bei der jedenfalls sehr geringen Heilkraft desselben für die innerliche Anwendung, wozu grössere Dosen nöthig sind, der Preis verhältnissmässig hoch ist, bei der subcutanen Anwendung des Mittels aber, die nach unsern Beobachtungen bessere Resultate gibt, die schwere Löslichkeit des Mittels und die leichte Entzündbarkeit der Einstichstelle dem öfteren Gebrauch ziemlich grosse Schwierigkeiten in den Weg legen.

Nachtrag. Erst nach Abschluss vorliegender Arbeit ist mir die Dissertation O. Sichting's (therapeutische Wirkung des Papaverins und Narceins, Bonn 1869) zu Gesicht gekommen. Es ist mir um so erwünschter, dieselbe hier noch erwähnen zu können, als Verfasser auf Grund von 40 Versuchen dem Mittel jede Wirkung, narkotische wie schmerzstillende, vollständig abspricht, wiewohl auch er besonders bei Neuralgien in einigen Fällen einen Erfolg beobachtet hat. Diese wenigen günstigen Resultate ist Verfasser geneigt, einer revulsivischen Wirkung der subcutanen Injection zuzuschreiben, wenn diese bei Neuralgien an Ort und Stelle angewandt werde. In der That wird man der kleinen Operation, zumal wenn sie, wie so oft, von einer leichten circumscripten Entzündung gefolgt ist, die Möglichkeit einer derivatorischen Wirkung nicht streitig machen können. Die Procedur würde dann Aehnlichkeit haben mit der subcutanen Injection von Argentum nitricum, wie sie bei Neuralgien angewandt wird, um durch Bildung eines Abscesses und durch Eiterung eine stärkere Ableitung zu bewirken. Zur Erklärung unserer oben mitgetheilten glücklichen Erfolge reicht indess diese Theorie nicht aus, weil hiebei die Anwendung des Mittels meist nicht an der Stelle der neuralgischen Affection stattfand.